

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ D'OPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 juillet 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/061661 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/506, 9/20

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00179

(22) Date de dépôt international :
21 janvier 2003 (21.01.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0200671 21 janvier 2002 (21.01.2002) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
WUTHRICH, Patrick [CH/FR]; 15, rue Marcelin Berthelot, F-45000 Orleans (FR). ROLLAND, Hervé [FR/FR]; 180, rue des Alisiers, F-45160 Olivet (FR). JULIEN, Marc [FR/FR]; 117, route de Marmain, F-45110 Sigloy (FR).

(74) Mandataire : LES LABORATOIRES SERVIER;
Département Brevets, 1, rue Carle Hébert, F-92415
Courbevoie Cedex (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ORALLY DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL PIRIBEDIL COMPOSITION

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIC ORODISPERSIBLE DE PIRIBEDIL

(57) Abstract: The invention concerns a solid orally dispersible pharmaceutical piribedil composition characterized in that it contains piribedil, or one of its pharmaceutically acceptable salts and granules consisting of co-dried lactose and starch.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une composition pharmaceutique solide orodispersible de piribédil caractérisée en ce qu'elle contient du piribédil, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

5021878

WO 03/061661 A1

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE DE PIRIBEDIL

La présente invention a pour objet une forme pharmaceutique orodispersible solide pour l'administration par voie orale de piribédil, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Le piribédil est un agoniste dopaminergique qui stimule les récepteurs à la dopamine et les voies dopaminergiques cérébrales et périphériques.

Le piribédil est jusqu'alors administré par voie orale sous forme de comprimés à libération prolongée à avaler avec un demi-verre d'eau. Ces comprimés de piribédil sont utiles pour le traitement du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé, pour le
10 traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs et dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Le piribédil peut également être administré par voie injectable afin d'améliorer les manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique, en association éventuellement avec un traitement chirurgical.

- 15 Des études pharmacocinétiques chez l'homme ont montré que la biodisponibilité du piribédil par voie orale est faible par rapport à la voie parentérale et varie considérablement pour un même individu et d'un individu à l'autre.

La forme actuellement commercialisée de piribédil est une forme à libération prolongée permettant l'absorption et la libération progressive du principe actif. A la dose de 50 mg,
20 les études de cinétique chez l'homme ont montré un étalement de la couverture thérapeutique qui dépasse la durée du nyctémère.

Or, pour le traitement de la maladie de Parkinson notamment, la biodisponibilité moyenne du piribédil ainsi que les variations des concentrations inter et intra-individuelles ont conduit à rechercher une nouvelle formulation permettant de remédier à ces inconvénients.
25 D'autre part, il était particulièrement intéressant pour ces malades parkinsoniens qu'une

forme à action rapide soit mise à la disposition du corps médical pour traiter les épisodes aigus très fréquents chez ces patients et pour la levée rapide de l'akinésie.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme à libération prolongée mais également de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients.

La composition pharmaceutique orodispersible de piribédil présente l'avantage d'une obtention rapide de taux plasmatiques élevés en principe actif, au plan métabolique d'éviter la métabolisation importante du principe actif par effet de premier passage hépatique et enfin au plan clinique, d'améliorer l'efficacité dans les épisodes aigus de la maladie de Parkinson.

La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle se désagrége très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon® CL (polyvinylpyrrolidone réticulée), l'EXPLOTAB® (fécule carboxyméthylée), l'AC DISOL® (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très

élevée totalement inadaptée à une désagrégation rapide dans la cavité buccale.

D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en œuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elles concerne une forme solide orodispersible de piribédil contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la désagrégation rapide, présentant une neutralité gustative et de texture agréable. Cet excipient joue le rôle à la fois de liant et de désintégrant. Il permet d'obtenir une formulation de piribédil simple, ayant une excellente aptitude à la compression directe conduisant à des comprimés de faible friabilité et de dureté compatible avec les techniques classiques de manipulation.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide orodispersible de piribédil, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle contient :

- du piribédil ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

La composition selon l'invention peut également contenir, pour des raisons de fabrication, un ou plusieurs lubrifiants et un agent d'écoulement ainsi que des arômes, des colorants et des édulcorants, classiquement utilisés.

L'invention a également pour objet l'utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés pour la préparation de compositions pharmaceutiques solides orodispersibles de piribédil.

Certains malades parkinsoniens souffrant d'hyposialie, il est également possible d'ajouter aux compositions pharmaceutiques selon l'invention, un acide comme l'acide citrique, afin de favoriser la salivation de ces patients.

On entend par le terme "orodispersible" des compositions pharmaceutiques solides qui se délitent dans la cavité buccale en moins de 3 minutes, et de préférence en moins d'une minute.

5 Lesdits granules compris dans les compositions pharmaceutiques solides selon l'invention correspondent aux compositions décrites dans la demande de brevet EP 00/402159.8. Ces granules sont caractérisés par une structure sphérique et une comprimabilité avantageuse et sont commercialisés sous l'appellation STARLAC®.

10 Les propriétés désintégrantes desdits granules sont connues pour des comprimés placés dans des volumes de liquides importants, sous agitation. Il est particulièrement surprenant que de tels granules employés pour la fabrication de formes orodispersibles puissent donner des résultats particulièrement satisfaisants en terme de désagrégation en bouche, et ce pour deux raisons.

15 La première est basée sur le constat que les excipients les moins solubles dans l'eau sont les plus appropriés à la formulation de comprimés orodispersibles (la solubilisation, entraînant une augmentation de viscosité de l'eau, est un frein à sa pénétration dans les comprimés). Or lesdits granules comprennent une fraction importante de lactose très soluble dans l'eau. De plus, l'amidon compris dans lesdits granules n'est pas un agent "super désintégrant" tel qu'utilisé et décrit dans les formes orodispersibles de l'art antérieur.

20 La deuxième est basée sur le constat que les propriétés de désintégration d'un excipient (utilisé dans un comprimé) évaluées dans l'eau par les méthodes conventionnelles ne sont pas extrapolables au comportement du même comprimé in vivo, dans la salive. En effet, les vitesses de désintégration dans l'eau sont mesurées (selon la Pharmacopée Européenne) dans une quantité d'eau suffisamment importante pour ne pas atteindre la saturation en terme de solubilisation, alors que "in vivo", de par le faible volume de salive, les excipients
25 sont à saturation. De plus, l'agitation à laquelle sont soumis les comprimés lors du test usuel ne reflète pas la désagrégation en bouche. La Demanderesse a ainsi constaté lors d'essais comparatifs que certains excipients connus comme bons désintégrants n'étaient pas

adaptés à la préparation de formes orodispersibles. Inversement, certains excipients se désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagregation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- de 5 % à 50 % en poids de piribédil, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de manière encore plus préférentielle de 10 % à 20 %,
- de 50 % à 95 % en poids de STARLAC®.

Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium ou le stéaryl-fumarate de sodium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %, et de 0,1 % à 3 % en poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Lorsqu'un acide est ajouté à la composition pharmaceutique selon l'invention, sa quantité sera préférentiellement comprise entre 0,1 et 3 % en poids.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

Comprimés orodispersibles de piribédil

EXEMPLE 1 :

Formulation : Comprimé terminé à 100 mg

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Piribédil*	10
Starlac®	89
Stéarate de magnésium	0,5
Silice colloïdale anhydre	0,5

5 (*) sous forme base micronisée

EXEMPLE 2 :

Formulation : Comprimé terminé à 100 g

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>	
	F1	F2
Piribédil*	10	10
Starlac®	87	85,5
Acide citrique	1,5	3
Arôme citron	0,5	0,5
Stéarate de magnésium	0,5	0,5
Silice colloïdale anhydre	0,5	0,5

(*) sous forme base micronisée

- 10 Les comprimés sont préparés par mélange des constituants suivi d'une compression directe.
La dureté des comprimés des exemples 1 et 2 est environ égale à 20 Newtons.

- 15 Afin d'évaluer le temps de désagrégation en bouche, les comprimés orodispersibles de piribédil décrits dans les exemples 1 et 2 ont été placés sous la langue pour favoriser le passage systémique par voie sublinguale du piribédil et afin d'éviter au maximum l'effet de premier passage hépatique.

Lors de ces tests, il s'est avéré que pour chacune des formulations testées le temps de désagrégation dans la bouche était inférieur à 1 minute.

REVENDEICATIONS

1- Composition pharmaceutique solide orodispersible de piribédil, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- du piribédil ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 5 - des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- de 5 % à 50 % en poids de piribédil ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 50 % à 95 % en poids de granules consistant en lactose et amidon coséchés.

- 10 3- Composition pharmaceutique selon la revendication 2 caractérisée en ce qu'elle comprend de 10 % à 20 % en poids de piribédil ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

- 15 5- Composition pharmaceutique selon l'une quelconques des revendications 1 à 4 caractérisée en ce qu'elle contient également de l'acide citrique.

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

- 20 7- Comprimé selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

8- Comprimé selon la revendication 7 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 15 et 50 Newtons.

9- Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce que la dureté est égale environ à 20 Newtons.

5 10- Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles de piribédil, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute.

11- Composition pharmaceutique solide orodispersible de piribédil selon la revendication 1 utile pour le traitement de fond et des épisodes aigus de la maladie de Parkinson.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 0179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/506 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 06786 A (R.P. SCHERER LIMITED) 27 February 1997 (1997-02-27) page 5, line 14 - line 26 page 9, line 15 - line 30 page 10, line 19 claims 13,14	1-11
P,Y	EP 1 175 899 A (ROQUETTE FRÈRES) 30 January 2002 (2002-01-30) cited in the application the whole document	1-11
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 December 1996 (1996-12-04) page 10, line 15 - line 31 page 11; example 4	1-11
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 June 2003

Date of mailing of the international search report

13/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED MORE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0. 192 080 A (MEGGLE MILCHINDUSTRIE GMBH & CO. KG) 27 August 1986 (1986-08-27) the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9706786	A	27-02-1997	AT 196249 T 15-09-2000
		AU 709641 B2 02-09-1999	
		AU 6750996 A 12-03-1997	
		BG 63188 B1 29-06-2001	
		BG 102254 A 30-10-1998	
		BR 9610424 A 30-03-1999	
		CA 2229597 A1 27-02-1997	
		CZ 9800455 A3 15-07-1998	
		DE 69610323 D1 19-10-2000	
		DE 69610323 T2 22-02-2001	
		DK 850050 T3 16-10-2000	
		EE 9800050 A 17-08-1998	
		EP 0850050 A1 01-07-1998	
		ES 2151672 T3 01-01-2001	
		WO 9706786 A1 27-02-1997	
		GR 3034583 T3 31-01-2001	
		HU 9900183 A2 28-05-1999	
		JP 11511162 T 28-09-1999	
		NO 980669 A 17-04-1998	
		NZ 315740 A 29-06-1999	
		PL 324988 A1 06-07-1998	
		PT 850050 T 31-01-2001	
		RU 2189226 C2 20-09-2002	
		SK 19198 A3 09-09-1998	
		US 6316027 B1 13-11-2001	
		ZA 9607032 A 04-03-1997	
EP 1175899	A	30-01-2002	EP 1175899 A1 30-01-2002
		AU 7990901 A 13-02-2002	
		BR 0107036 A 04-06-2002	
		CA 2353363 A1 27-01-2002	
		CN 1386064 T 18-12-2002	
		CZ 20020978 A3 12-06-2002	
		WO 0209673 A1 07-02-2002	
		HU 0203064 A2 28-03-2003	
		JP 2002142690 A 21-05-2002	
		NO 20021424 A 21-03-2002	
		SK 3702002 A3 06-08-2002	
		US 2002035248 A1 21-03-2002	
EP 745382	A	04-12-1996	AU 699715 B2 10-12-1998
		AU 1467195 A 15-08-1995	
		EP 0745382 A1 04-12-1996	
		FI 963022 A 31-07-1996	
		JP 3122141 B2 09-01-2001	
		NO 963180 A 30-09-1996	
		NZ 278678 A 25-03-1998	
		RU 2147227 C1 10-04-2000	
		CA 2179382 A1 03-08-1995	
		CN 1139878 A 08-01-1997	
		HU 74908 A2 28-03-1997	
		WO 9520380 A1 03-08-1995	
		PL 315552 A1 12-11-1996	
		TW 391880 B 01-06-2000	
		US 5576014 A 19-11-1996	
		ZA 9500702 A 12-12-1995	
EP 192080	A	27-08-1986	DE 3506276 C1 24-04-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 192080	A	EP 0192080 A2	27-08-1986
		JP 1932547 C	26-05-1995
		JP 6055670 B	27-07-1994
		JP 61194016 A	28-08-1986
		US 4693750 A	15-09-1987
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00179

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/506 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
WPI Data, PAJ, BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 97 06786 A (R.P. SCHERER LIMITED) 27 février 1997 (1997-02-27) page 5, ligne 14 - ligne 26 page 9, ligne 15 - ligne 30 page 10, ligne 19 revendications 13,14	1-11
P,Y	EP 1 175 899 A (ROQUETTE FRÈRES) 30 janvier 2002 (2002-01-30) cité dans la demande le document en entier	1-11
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 décembre 1996 (1996-12-04) page 10, ligne 15 - ligne 31 page 11; exemple 4	1-11
	--- -/-	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *G* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 juin 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/06/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR/00179

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 192 080 A (MEGGLE MILCHINDUSTRIE GMBH & CO. KG) 27 août 1986 (1986-08-27) le document en entier -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 05/00179

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9706786	A	27-02-1997	AT 196249 T 15-09-2000
			AU 709641 B2 02-09-1999
			AU 6750996 A 12-03-1997
			BG 63188 B1 29-06-2001
			BG 102254 A 30-10-1998
			BR 9610424 A 30-03-1999
			CA 2229597 A1 27-02-1997
			CZ 9800455 A3 15-07-1998
			DE 69610323 D1 19-10-2000
			DE 69610323 T2 22-02-2001
			DK 850050 T3 16-10-2000
			EE 9800050 A 17-08-1998
			EP 0850050 A1 01-07-1998
			ES 2151672 T3 01-01-2001
			WO 9706786 A1 27-02-1997
			GR 3034583 T3 31-01-2001
			HU 9900183 A2 28-05-1999
			JP 11511162 T 28-09-1999
			NO 980669 A 17-04-1998
			NZ 315740 A 29-06-1999
			PL 324988 A1 06-07-1998
			PT 850050 T 31-01-2001
			RU 2189226 C2 20-09-2002
			SK 19198 A3 09-09-1998
			US 6316027 B1 13-11-2001
			ZA 9607032 A 04-03-1997
EP 1175899	A	30-01-2002	EP 1175899 A1 30-01-2002
			AU 7990901 A 13-02-2002
			BR 0107036 A 04-06-2002
			CA 2353363 A1 27-01-2002
			CN 1386064 T 18-12-2002
			CZ 20020978 A3 12-06-2002
			WO 0209673 A1 07-02-2002
			HU 0203064 A2 28-03-2003
			JP 2002142690 A 21-05-2002
			NO 20021424 A 21-03-2002
			SK 3702002 A3 06-08-2002
			US 2002035248 A1 21-03-2002
EP 745382	A	04-12-1996	AU 699715 B2 10-12-1998
			AU 1467195 A 15-08-1995
			EP 0745382 A1 04-12-1996
			FI 963022 A 31-07-1996
			JP 3122141 B2 09-01-2001
			NO 963180 A 30-09-1996
			NZ 278678 A 25-03-1998
			RU 2147227 C1 10-04-2000
			CA 2179382 A1 03-08-1995
			CN 1139878 A 08-01-1997
			HU 74908 A2 28-03-1997
			WO 9520380 A1 03-08-1995
			PL 315552 A1 12-11-1996
			TW 391880 B 01-06-2000
			US 5576014 A 19-11-1996
			ZA 9500702 A 12-12-1995
EP 192080	A	27-08-1986	DE 3506276 C1 24-04-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 95/00179

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 192080	A	EP 0192080 A2	27-08-1986
		JP 1932547 C	26-05-1995
		JP 6055670 B	27-07-1994
		JP 61194016 A	28-08-1986
		US 4693750 A	15-09-1987
